



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3340981 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 31/40 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

A61K 31/167 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

A61K 31/395 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2023.01.16
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.10.12
(86)	European Application Nr.	16840121.4
(86)	European Filing Date	2016.08.25
(87)	The European Application's Publication Date	2018.07.04
(30)	Priority	2015.08.26, US, 201562209972 P
(84)	Designated Contracting States:	AL ; AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ; IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MK ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; RS ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR
(73)	Proprietor	Achillion Pharmaceuticals, Inc., 121 Seaport Blvd., Boston, MA 02210, USA
(72)	Inventor	WILES, Jason, Allan, Boston, MA 02210, USA PHADKE, Avinash, S., Boston, MA 02210, USA DESHPANDE, Milind, Boston, MA 02210, USA AGARWAL, Atul, Boston, MA 02210, USA CHEN, Dawei, Boston, MA 02210, USA GADHACHANDA, Venkat, Rao, Boston, MA 02210, USA HASHIMOTO, Akihiro, Boston, MA 02210, USA PAIS, Godwin, Boston, MA 02210, USA WANG, Qiuping, Boston, MA 02210, USA WANG, Xiangzhu, Boston, MA 02210, USA
(74)	Agent or Attorney	RWS, Europa House, Chiltern Park, Chiltern Hill, SL99FG CHALFONT ST PETER, Storbritannia

(54) Title **ARYL, HETEROARYL, AND HETEROCYCLIC COMPOUNDS FOR TREATMENT OF
MEDICAL DISORDERS**

(56) References
Cited: WO-A1-2014/002057
 US-A1- 2005 267 108
 US-A1- 2005 022 800
 US-A1- 2012 295 884

Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent documents published by the EPO are available through Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>) or via the search engine on our website here: <https://search.patentstyret.no/>

Patentkrav

1. Forbindelse eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori forbindelsen er valgt fra:

- 5 (1R,3S,5R)-2-(2-(3-acetyl-5-(2-metylpyrimidin-5-yl)-1H-indazol-1-yl)acetyl)-N-(6-bromopyridin-2-yl)-5-metyl-2-azabisyklo[3.1.0]heksan-3-karboksamid;
- (1R,3S,5S)-2-(2-(3-acetyl-5-(2-metylpyrimidin-5-yl)-1H-indazol-1-yl)acetyl)-N-(6-bromopyridin-2-yl)-5-(hydroksymetyl)-2-azabisyklo[3.1.0]heksan-3-karboksamid;
- (1R,3S,5S)-2-(2-(3-acetyl-5-(2-metylpyrimidin-5-yl)-1H-indazol-1-yl)acetyl)-N-(6-bromopyridin-2-yl)-5-(metoksymetyl)-2-azabisyklo[3.1.0]heksan-3-karboksamid;
- 10 (1R,3S,5R)-2-(2-(3-acetyl-5-(2-aminopyrimidin-5-yl)-1H-indazol-1-yl)acetyl)-N-(6-bromopyridin-2-yl)-5-metyl-2-azabisyklo[3.1.0]heksan-3-karboksamid;
- (1R,3S,5R)-2-(2-(3-acetyl-5-(2-metylpyrimidin-5-yl)-1H-indazol-1-yl)acetyl)-N-(6-brom-4-metoksy-pyridin-2-yl)-5-metyl-2-azabisyklo[3.1.0]heksan-3-karboksamid;
- 15 (1R,3S,5R)-2-(2-(3-acetyl-5-(2-metylpyrimidin-5-yl)-1H-indazol-1-yl)acetyl)-N-(6-brom-3-metylpyridin-2-yl)-5-metyl-2-azabisyklo[3.1.0]heksan-3-karboksamid;
- (1R,3S,5R)-2-(2-(3-acetyl-5-(2-metoksy-pyrimidin-5-yl)-1H-indazol-1-yl)acetyl)-N-(6-bromopyrazin-2-yl)-5-metyl-2-azabisyklo[3.1.0]heksan-3-karboksamid;
- (1R,3S,5)-2-(2-(3-acetyl-5-(2-metylpyrimidin-5-yl)-1H-indazol-1-yl)acetyl)-N-(6-bromopyridin-2-yl)-5-((dimetyl-amino)metyl)-2-azabisyklo[3.1.0]heksan-3-karboksamid;
- 20 (1R,3S,5R)-2-(2-(3-acetyl-5-(2-metylpyrimidin-5-yl)-1H-indazol-1-yl)acetyl)-N-(6-brom-3-syklopropylpyridin-2-yl)-5-metyl-2-azabisyklo[3.1.0]heksan-3-karboksamid;
- (1R,3S,5R)-2-(2-(3-acetyl-5-(2-aminopyrimidin-5-yl)-1H-indazol-1-yl)acetyl)-N-(6-brom-3-metylpyridin-2-yl)-5-metyl-2-azabisyklo[3.1.0]heksan-3-karboksamid;
- 25 (1R,3S,5R)-2-(2-(3-acetyl-5-(2-metylpyrimidin-5-yl)-1H-indazol-1-yl)acetyl)-N-(2-fluor-3-metylbut-2-en-1-yl)-5-metyl-2-azabisyklo[3.1.0]heksan-3-karboksamid;
- (1R,3S,5R)-2-(2-(3-acetyl-5-(2-metylpyrimidin-5-yl)-1H-indazol-1-yl)acetyl)-N-((S)-3-fluor-4-metyl-pent-3-en-2-yl)-5-metyl-2-azabisyklo[3.1.0]heksan-3-karboksamid;
- (1R,3S,5R)-2-(2-(3-acetyl-5-(2-metylpyrimidin-5-yl)-1H-indazol-1-yl)acetyl)-N-((R)-3-fluor-4-metyl-pent-3-en-2-yl)-5-metyl-2-azabisyklo[3.1.0]heksan-3-karboksamid;
- 30 (1R,3S,5R)-2-(2-(3-acetyl-5-(2-metylpyrimidin-5-yl)-1H-indazol-1-yl)acetyl)-5-metyl-N-(6-(trifluormetoksy)pyridin-2-yl)-2-azabisyklo[3.1.0]heksan-3-karboksamid;
- (1R,3S,5R)-2-(2-(3-acetyl-5-(2-metylpyrimidin-5-yl)-1H-indazol-1-yl)acetyl)-5-metyl-N-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-azabisyklo[3.1.0]heksan-3-karboksamid;
- 35 (1R,3S,5R)-2-(2-(3-acetyl-5-(2-metylpyrimidin-5-yl)-1H-indazol-1-yl)acetyl)-N-(3-klorbenzyl)-5-metyl-2-azabisyklo[3.1.0]heksan-3-karboksamid;
- (1R,3S,5R)-2-(2-(3-acetyl-5-(2-metylpyrimidin-5-yl)-1H-indazol-1-yl)acetyl)-N-(3-klor-2-fluorbenzyl)-5-metyl-2-azabisyklo[3.1.0]heksan-3-karboksamid;

(1R,3S,5R)-2-(2-(3-acetyl-5-(2-metylpyrimidin-5-yl)-1H-indazol-1-yl)acetyl)-N-((2,2-diklorsykluspropyl)metyl)-5-metyl-2-azabisyklo[3.1.0]heksan-3-karboksamid;

(1R,3S,5R)-2-(2-(3-acetyl-5-(2-metylpyrimidin-5-yl)-1H-indazol-1-yl)acetyl)-N-((R)-1-((R)-2,2-diklorsykluspropyl)etyl)-5-metyl-2-azabisyklo[3.1.0]heksan-3-karboksamid;

5 (1R,3S,5R)-2-(2-(3-acetyl-5-(2-metylpyrimidin-5-yl)-1H-indazol-1-yl)acetyl)-N-(2-fluor-3-(trifluormetoksy)fenyl)-5-metyl-2-azabisyklo[3.1.0]heksan-3-karboksamid;

(1R,3S,5R)-2-(2-(3-acetyl-5-(2-metylpyrimidin-5-yl)-1H-indazol-1-yl)acetyl)-5-metyl-N-(6-(trifluormetyl)pyridin-2-yl)-2-azabisyklo[3.1.0]heksan-3-karboksamid;

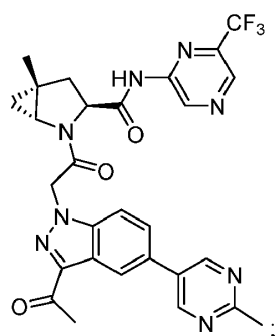
10 (1R,3S,5R)-2-(2-(3-acetyl-5-(2-metoksyppirimidin-5-yl)-1H-indazol-1-yl)acetyl)-N-(6-brom-3-metylpyridin-2-yl)-5-metyl-2-azabisyklo[3.1.0]heksan-3-karboksamid;

(1R,3S,5R)-2-(2-(3-acetyl-7-metyl-5-(2-metylpyrimidin-5-yl)-1H-indazol-1-yl)acetyl)-N-(6-brom-3-metylpyridin-2-yl)-5-metyl-2-azabisyklo[3.1.0]heksan-3-karboksamid; og

(1R,3S,5R)-2-(2-(3-acetyl-5-(2-metylpyrimidin-5-yl)-1H-indazol-1-yl)acetyl)-5-metyl-N-(6-(trifluormetyl)pyrazin-2-yl)-2-azabisyklo[3.1.0]heksan-3-karboksamid.

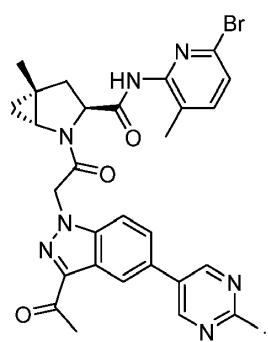
15

2. Forbindelsen ifølge krav 1, med struktur:



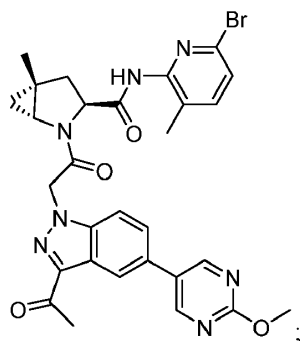
eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

20 3. Forbindelsen ifølge krav 1, med struktur:



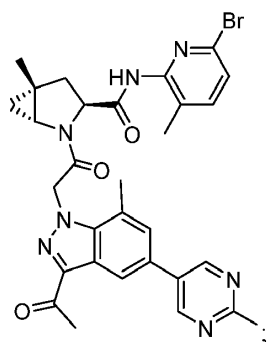
eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

4. Forbindelsen ifølge krav 1, med struktur:



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

5. Forbindelsen ifølge krav 1, med struktur:

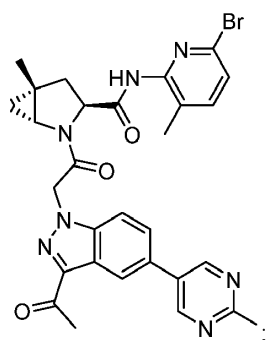


5 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

6. Farmasøytisk sammensetning omfattende en effektiv mengde av en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–5 og en farmasøytisk akseptabel bærer.

10

7. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 6, hvori forbindelsen er



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

15 8. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–5 eller farmasøytisk sammensetning ifølge krav 6 for anvendelse i behandlingen av en lidelse mediert av komplementfaktor D, hvori lidelsen er valgt fra lungesviktsyndrom, aldersrelatert makuladegenerasjon, leddgikt, astma, Alzheimers demens, amyotrofisk lateral sklerose, antistoffmediert transplantatavstøtning, antinøytrofil cytoplasma antistoffassosiert

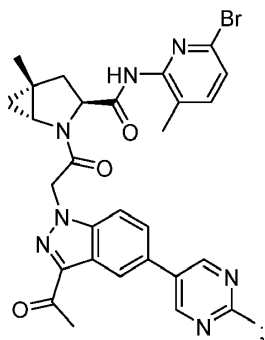
vaskulitt, antifosfolipidsyndrom, atypisk eller typisk hemolytisk uremisk syndrom, en kardiovaskulær sykdom, forkjølelsesagglutinin sykdom, komplement 3-glomerulopati, kronisk obstruktiv lungesykdom, skrumplever, Crohns sykdom, C3-glomerulonefritt, diabetisk retinopati, tett avsetningssykdom, dermatomyositt, dermatitt, epidermolysis

5 bullosa acquisita, fettlever, fokal segmentell glomerulonefritt, geografisk atrofi, glomerulonefritt, transplantat-mot-vert sykdom, Guillain Barre-syndrom, hemolytisk anemi, hidradenitis suppurativa, IgA-nefropati, iskemi/reperfusjonsskade, leversvikt, leverbetennelse, lupusnefritt, membranproliferativ glomerulonefritt, multifokal motorisk nevropati, multipel sklerose, myasthenia gravis, neuromyelitis optica, ikke-alkoholisk

10 steatohepatitt (NASH), en øyelidelse, en oftalmisk sykdom, pankreatitt, paroksysmal nattlig hemoglobinuri, pemfigoid, pemfigus vulgaris, preeklampsi, redusert glomerulær filtrasjonsrate, en renovasjonssykdom, en luftveissykdom, netthinneløsning, revmatoid artritt, sklerodermi, sepsis, shiga toksin E. coli-relatert hemolytisk uremisk syndrom, ryggmargsskade, sigdcellesykdom, traumatisk hjerneskade, ulcerøs kolitt og cytokin eller

15 inflammatoriske reaksjoner som respons på administreringen av bioterapeutikk.

9. Forbindelsen eller farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge krav 8, hvori forbindelsen er



20 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

10. Forbindelsen eller farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge krav 8 eller 9, hvori lidelsen er paroksysmal nattlig hemoglobinuri, revmatoid artritt, multipel sklerose, aldersrelatert makuladegenerasjon, netthinnedegenerasjon, en oftalmisk

25 sykdom, en luftveissykdom eller en kardiovaskulær sykdom.

11. Forbindelsen eller farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge krav 8 eller 9, hvori lidelsen er ikke-alkoholisk steatohepatitt (NASH), leverbetennelse, skrumplever, leversvikt, dermatomyositt, amyotrofisk lateral sklerose, eller cytokin eller

30 inflammatoriske reaksjoner som respons på administreringen av bioterapeutika.

12. Forbindelsen eller den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 8 eller 9, hvori lidelsen er aldersrelatert makuladegenerasjon.
- 5 13. Forbindelsen eller den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 8 eller 9, hvori lidelsen er en oftalmisk sykdom.
14. Forbindelsen eller den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 8 eller 9, hvori lidelsen er C3-glomerulonefritt.
- 10 15. Forbindelsen eller den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 8 eller 9, hvori lidelsen er tett avsetningssykdom.
16. Forbindelsen eller den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 8 eller 9, hvori lidelsen er ikke-alkoholisk steatohepatitt (NASH).
- 15 17. Forbindelsen eller den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 8 eller 9, hvori lidelsen er atypisk eller typisk hemolytisk uremisk syndrom.
18. Forbindelsen eller den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 8 eller 9, hvori lidelsen er myasthenia gravis.
- 20 19. Forbindelsen eller den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 8 eller 9, hvori lidelsen er neuromyelitis optica.
- 25 20. Forbindelsen eller den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 8 eller 9, hvori lidelsen er sigdcellesykdom.
21. Forbindelsen eller den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 8 eller 9, hvori lidelsen er IgA-nefropati.
- 30 22. Forbindelsen eller den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 8 eller 9, hvori lidelsen er lupusnefritt.